



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-228563

(43)Date of publication of application : 24.08.1999

(51)Int.Cl.

C07D307/83

A61K 31/34

A61K 31/36

A61K 31/38

C07D333/64

C07D493/04

(21)Application number : 10-055897

(71)Applicant : DAINIPPON PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 19.02.1998

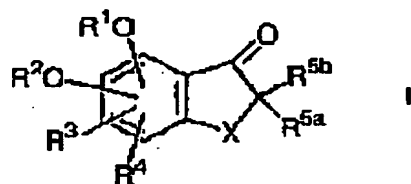
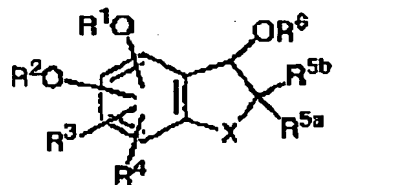
(72)Inventor : KUROKAWA MIKIO
YOSHIDA TAKAYUKI
YAMAMOTO TAKAYOSHI
ABE MORIKAZU
KONDO YASUSHI
MATSUOKA NOBUO

(54) 3-HYDROXY-2,3-DIHYDROBENZOFURAN (OR BENZOTHIOPHENE) DERIVATIVE AND LIVER DISEASE TREATING AGENT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new compound having high safety, active even by oral use and useful as an excellent liver disease treating agent.

SOLUTION: A compound of formula I (R¹ and R² are each H, a lower alkyl or the like; R³ and R⁴ are each H, a lower alkyl or the like; R^{5a} and R^{5b} are each H, a lower alkyl or the like; R⁶ is H or the like; X is oxygen or the like; here, all of R¹, R² and R³ can not be acyl groups at the same time), preferably, 3, 4-dihydroxy-6-methoxy-2, 2-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran or the like. The compound of formula I is obtained, for example, by reducing a compound of formula II (e.g.



4-hydroxy-6-methoxy-2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-one) in an inactive solvent such as tetrahydrofuran with a reducing agent such as lithium aluminum hydride. This new compound is useful for treating and preventing acute hepatitis, chronic hepatitis, drug induced toxic hepatopathy or the like.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

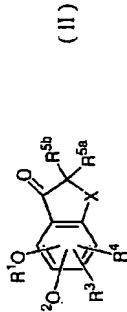
[Date of extinction of right]

[illegible]

【0013】
【発明の具体的説明】本発明の化合物は上記一般式(1)で示されるが、好ましい化合物としては、一般式(1)に於いてXが酸素原子であり、R¹とR²が同一又は異なる水素原子、低級アルキル基、アシル基、低級アルキルスルホニル基又はR¹とR²が一緒になってメチレン基であり、R³とR⁴が同一又は異なる水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ基、アシルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基又は低級アルコキシ基であり、R⁵とR⁶が同一又は異なる水素原子、低級アルキル基又はR⁵とR⁶が一緒になってC₃の異性であり、R⁸が水素原子又は置換又は非置換C₁〜C₃アルキル基（該アルキル基の置換基はヒドロキシ基、アシルオキシ基又はカルボキシ基から選ばれる1種又は2種以上である）、2,3-ジヒドロベンゾフラン誘導体が挙げられる。

[0014]より好ましい化合物としては、 R^1 が水素原子、メチル基又はアセチル基であり、 R^2 がメチル基であり、 R^3 と R^4 が同一又は異なる水素原子であり、 R^5 と R^6 は同一又は異なる水素原子又は置換水素原子又はメチル基であり、 R^6 が水素原子又は置換水素原子又はメチル基であり、 R^7 がアルキル基（特にアルキル基の塩化物）、又は是非置換シ、 $-C_2$ 、アリール基又はカルボキシ基、又ははドロキシ基、アシロキシ基又はカルボキシ基から選ばれた1種又は2種以上である；である。2、3-

ジヒドロベンゾフラン誘導体が挙げられる。

[illegible]

【0019】式中、 R^1 と R^2 は同一又は異なる水素原子、低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、置換低級アルキル基、シクロ置換低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、置換又は非置換アルキル基、アセトキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、アシル基、低級アルキルスルホニル基又はスルホニル基又は R^1 と R^2 が一緒になってメチレン基を形成していてもよく、 R^3 と R^4 は同一又は異なる水素原子、低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルキル基、トリフロロメチル基、低級アルキルスルホニル基、アシルオキシ基、置換又は非置換アルキル基、シクロ置換又は非置換アルキル基、低級アルコキシ基、シクロ低級アルコキシ基、スルホキシ基、低級アルコキシ基、シクロ低級アルコキシ基、アミノ基、シアノ基、アルバニール基、スルファモイル基、カルボキシル基又は低級アルコキシカルボニル基を意味し、 R^{5a} と R^{5b} は同一又は異なる水素原子、低級アルキル基、シクロ低級アルキル基又は置換又は非置換アルキル基又は R^{5a} と R^{5b} が一緒になって C_2 、異環素を形成していてもよく、又は置換又は非置換アルキル基を意味する。}

【0020】本発明化合物の生理学的に許容される塩としては、酸付加塩として、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、マレイン酸、フマル酸、マロン酸、アロン酸、リンゴ酸、乳酸、クエン酸、

酸、酒石酸、安息香酸、メタンスルホン酸、トシル酸、グルコン酸等の有機酸との塩、グリシン、アラニン等のアミノ酸との塩が挙げられ、また、塩基との塩として、例えば、ナトリウム、カルウム等のアルカリ金属、カルニウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、アンモニウム等の有機塩基との塩が挙げらる。

【0021】本明細書において、「低級アルキル基」及び「低級アルキル」部分は炭素数1〜5個の直鎖または分岐アルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ペンチル基が挙げられる。

【0022】置換または非置換 $C_1 \sim C_9$ 、アルキル基¹は、上記低級アルキル基に加えて、ヘキシル基、ヘプタシル基、オクタシル基などを含む直鎖または分岐鎖の炭素数1～8個のアルキル基²であって、その置換基としてシクロ低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヒドロキシ基、低級アルコキシ基、アラルキルオキモノ基、アリアルコキシ基、アシナルコキシ基、アミノ基、モノ低級アルキル又は低級アルキルアミノ基、アシナルアミノ基、シアノ基、カルバモイル基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、アリアルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、アリアルスルフィニル基、低級アルキルポキシ基又は低級アルコキシ基、アシル基、カルボシル基又は2種以上を有しているものもよい。

【0023】また、「置換基」は非置換基 C_{11} 、アルキル基」とは、上記C、C。アルキル基に加えて、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基などを含み、例えば、置換基は、1〜2位の置換基は、分岐鎖アルキル基であって、その置換基としてメチル、低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、ヒドロキシ基、アシルオキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、シアン基、アシル基、アミノ基、モノ低級アルキル又は低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基、アシルアミノ基、メルカプト基、低級アルキルオキシ基、アリールオキシ基、低級アルキルスルフィニル基、アリールスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基又はスルファニル基から選ばれ、置換基は2種以上を有していてもよい。これらの置換基のうち、ヒドロキシ基、アシルオキシ基、アリールオキシ基、低級アルコキシカルボキシ基、低級アルコキシカルボキシ基が好ましい。

【0024】「シクロ低級アルキル基」は炭素数3〜7個のシクロアルキル基を意味し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基が挙げられる。

【0025】「アリール基」及び「アリール」部分はフエニル基、ナフチル基等を意味し、その環は置換基を有していてもよい。その環の好ましい置換基としてはハロゲン原子、低級アルキル、トリフルオロメチル、低級ア

4-ヒドロキシ-5, 6-ジメトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン,

【0016】3-(2-ヒドロキシエチルオキシ)-4-ヒドロキシ-5,6-ジメトキシ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン、3-(2-カルボキシメチルオキシ)-4-ヒドロキシ-6-メトキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン、3-(2-カルボキシメチルオキシ)-4-ヒドロキシ-6-メトキシ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン、3-(2-カルボキシメチルオキシ)-4-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン、3-ジヒドロベンゾフラン、3-(2-カルボキシメチルオキシ)-4-ヒドロキシ-5,6-ジメトキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン及び3-(2-カルボキシメチルオキシ)-4-ヒドロキシ-5,6-ジメトキシ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフランが挙げられる。

【0017】また、本発明は、肝疾患治療薬として有用な3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン（又ははベンゾオフェン）誘導体を製造するための下記一般式(II)（化7）で表される製造中間体に関する。

[0018]

【化7】

【0019】式中、 R^1 と R^2 は同一又は異なる水素原子、低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、置換アールキル基、置換又は非置換アルシル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アセトキシ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、アシル基、低級アルギルスホルニル基又はスルホニル基又は R^1 と R^2 が一緒になってメチレン基を形成していてもよく、 R^3 と R^4 は同一又は異なる水素原子、低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルシル基、トリフルオロメチル基、低級アルシルホルニル基、シリルオキシ基、置換アルシルホルニル基、スルフォキシ基、低級アルコキシ基、シクロ低級アルキルオキシ基、置換又は非置換アルラルキルオキシ基、ニトロ基、アミ基、シアノ基、アルバニール基、スルファモイル基、カルボキシル基又は低級アルコキシカルポニル基を意味し、 R^{6a} と R^{6b} は同一又は異なる水素原子、低級アルキル基、シクロ低級アルキル基又は置換又は非置換アルラルキル基又は R^{6a} と R^{6b} が一緒になって C_2 、異環系を形成していてもよく、又は置換原子又は置換原子を含む。}

【0020】本発明化合物の生理学的に許容される塩としては、酸付加塩として、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、マレイン酸、フマル酸、マロン酸、アロン酸、リンゴ酸、乳酸、クエン酸、

る。

【0075】コーティング剤としては、例えばメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルセルロース、酢酸エチルセルロース、ポリビニルアルコール、セラックが挙げられる。

【0076】界面活性剤としては、例えばポリオキシエチレン硬化ヒタノ油、モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、ポリソルベート類、ラウリル硫酸ナトリウム、マクロゴロール類、ショ糖脂肪酸エステル、大豆レシチンが挙げられる。

【0077】流動性促進剤としては、例えば軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウムが挙げられる。増粘増量剤としては、例えばクエン酸、アジピン酸、アスコルビン酸、メントールが挙げられる。着色剤としては、例えばタール色素、顔料が挙げられる。可塑剤としては、例えばクエン酸トリメチル、トリアセチン、セチンが挙げられる。

【0078】これらの製剤は、本発明の化合物を0.01%以上、好ましくは0.05~70%の割合で含有することができ、これらの製剤はまた、治療上有効な他の成分を含いてもよい。

【0079】

【実施例】以下に実施例を挙げて、本発明の化合物について具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。化合物の同定は元素分析値、質量スペクトル、赤外線吸収スペクトル、元素組成、質量吸収スペクトル解析などにより行った。また、記載の簡略化のために、以下の実施例(表)において次の略号を使用している。Me:メチル基、Bz:ベンジル基及びAc:アセチル基を表す。

【0080】実施例1 3, 4-ジヒドロキシ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフランの製造

【0081】水素化リチウムアルミニウム1.2gのテトラヒドロフラン(THF)60ml溶液に、後記実施例で製造される4-ヒドロキシ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-オン6.6gのTHF20ml溶液を氷冷下1時間かけて滴下する。その後室温で一液攪拌する。氷冷下反応混合物に冷水を徐々に滴下し過剰の試薬などを分解した後、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄した後

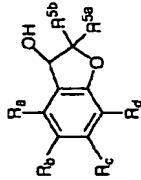
3-ジヒドロベンゾフラン(化合物番号7)を得る。融点

65~70℃(酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶)【0094】対応する、後記実施例で製造される原料化合物を用い、実施例1~5から適宜選択される製造方法と同様にして、化11で表される、表3~5に掲載の化合物番号9~59の化合物を製造することができる。

【0093】3-ヒドロキシ-5, 6-メチレンジオキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン1.0gのTHF50ml溶液に氷冷攪拌下、60%水酸化ナトリウム(塩化ナトリウム)500mgを少しずつ添加する。次いで、ヨウ化メチル1.2gを徐々に滴下する。さらに20分攪拌した後、反応混合物を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、n-ヘキサン-酢酸エチル(3:1)で溶出・精製し、固記化合物(化合物番号8)0.6gを油状物と

【0096】

【表3】



化合物番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	mp(°C)
9	-OCH ₃ -O-	H	H	H	H	H	H	-
10	-OCH ₃ -O-	H	H	H	H	Me	Me	-
11	OMe	OMe	H	H	H	H	H	-
12	OMe	OMe	H	H	Me	Me	Me	-
13	OMe	H	OMe	H	H	H	H	-
14	OMe	H	OMe	H	OMe	Me	Me	oil
15	OMe	H	OMe	H	OMe	H	H	-
16	OMe	H	OMe	H	OMe	Me	Me	-
17	OMe	H	OMe	H	OMe	Me	Me	125-128
18	OMe	H	H	OMe	H	H	H	-
19	OMe	H	H	OMe	H	Me	Me	-
20	H	-OCH ₃ -O-	H	H	H	H	H	70
21	H	-OCH ₃ -O-	H	H	H	Me	Me	-
22	H	OMe	OMe	H	OMe	Me	Me	-
23	H	OMe	H	OMe	H	H	H	-
24	H	OMe	H	OMe	H	Me	Me	-
25	H	OMe	H	OMe	H	H	H	-
26	H	OMe	H	OMe	H	Me	Me	-
27	H	OMe	H	OMe	H	H	H	-
28	H	OMe	H	OMe	H	OMe	Me	-

【0097】

【表4】

無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、得られた結晶を酢酸エチル-トルエンから再結晶し、固記化合物(化合物番号1)2.5gを得る。融点

127~130℃(分解)

【0082】実施例2 3, 4-ジヒドロキシ-5, 6-ジメチル-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフランの製造

【0083】水素化リチウムアルミニウム1.3gのTHF80ml溶液に、後記実施例で製造される4-ヒドロキシ-5, 6-ジメチル-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-オン8.0gのTHF20ml溶液を氷冷下30分かけて滴下する。その後室温で一液攪拌する。氷冷下反応混合物に冷水を徐々に滴下し分解した後、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、得られた結晶を酢酸エチル-THFから再結晶し、固記化合物(化合物番号2)7.5gを得る。融点135~138℃

【0084】後記実施例で製造される原料化合物を用い、実施例2と同様にして下記の化合物を得る。

【0085】3, 4-ジヒドロキシ-6-メトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-スビロシクロプロパン(化合物番号3)

【0086】3, 4-ジヒドロキシ-5, 6-ジメトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-スビロシクロプロパン(化合物番号4)

【0087】実施例3 3-ヒドロキシ-5, 6-ジメトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフランの製造

【0088】後記実施例で製造される5, 6-ジメトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-オン1.0gのメタノール50ml溶液に水素化ホウ素ナトリウム1.0gを氷冷下30分かけて少しずつ添加する。その後室温で2時間攪拌する。反応混合物を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、得られた結晶を酢酸エチル-トルエンから再結晶し、固記化合物(化合物番号5)0.7gを得る。融点54℃

【0089】実施例4 3, 4-ジアセチル-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフランの製造

【0090】3, 4-ジヒドロキシ-6-メトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン1.0gのピリジン10ml溶液に無水酢酸1mlを加え、室温で一液攪拌する。反応溶液を氷水に注ぎ1時間攪拌する。析出結晶をろ取、水洗、乾燥した後、酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶し、固記化合物(化合物番号6)0.9gを得る。融点68~71℃

【0091】実施例4と同様にして、3, 4-ジアセチル-5, 6-ジメトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-

表 3 に続く

化合物番号	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂	R ₁₃	R ₁₄	R ₁₅	R ₁₆	R ₁₇	R ₁₈	R ₁₉	R ₂₀	R ₂₁	R ₂₂	R ₂₃	R ₂₄	R ₂₅	R ₂₆	R ₂₇	R ₂₈	R ₂₉	R ₃₀	R ₃₁	R ₃₂	R ₃₃	R ₃₄	R ₃₅	R ₃₆	R ₃₇	R ₃₈	R ₃₉	R ₄₀	R ₄₁	R ₄₂	R ₄₃	R ₄₄	R ₄₅	R ₄₆	R ₄₇	R ₄₈	R ₄₉	R ₅₀	R ₅₁	R ₅₂	R ₅₃	R ₅₄	R ₅₅	R ₅₆	R ₅₇	R ₅₈	R ₅₉	R ₆₀	R ₆₁	R ₆₂	R ₆₃	R ₆₄	R ₆₅	R ₆₆	R ₆₇	R ₆₈	R ₆₉	R ₇₀	R ₇₁	R ₇₂	R ₇₃	R ₇₄	R ₇₅	R ₇₆	R ₇₇	R ₇₈	R ₇₉	R ₈₀	R ₈₁	R ₈₂	R ₈₃	R ₈₄	R ₈₅	R ₈₆	R ₈₇	R ₈₈	R ₈₉	R ₉₀	R ₉₁	R ₉₂	R ₉₃	R ₉₄	R ₉₅	R ₉₆	R ₉₇	R ₉₈	R ₉₉	R ₁₀₀	R ₁₀₁	R ₁₀₂	R ₁₀₃	R ₁₀₄	R ₁₀₅	R ₁₀₆	R ₁₀₇	R ₁₀₈	R ₁₀₉	R ₁₁₀	R ₁₁₁	R ₁₁₂	R ₁₁₃	R ₁₁₄	R ₁₁₅	R ₁₁₆	R ₁₁₇	R ₁₁₈	R ₁₁₉	R ₁₂₀	R ₁₂₁	R ₁₂₂	R ₁₂₃	R ₁₂₄	R ₁₂₅	R ₁₂₆	R ₁₂₇	R ₁₂₈	R ₁₂₉	R ₁₃₀	R ₁₃₁	R ₁₃₂	R ₁₃₃	R ₁₃₄	R ₁₃₅	R ₁₃₆	R ₁₃₇	R ₁₃₈	R ₁₃₉	R ₁₄₀	R ₁₄₁	R ₁₄₂	R ₁₄₃	R ₁₄₄	R ₁₄₅	R ₁₄₆	R ₁₄₇	R ₁₄₈	R ₁₄₉	R ₁₅₀	R ₁₅₁	R ₁₅₂	R ₁₅₃	R ₁₅₄	R ₁₅₅	R ₁₅₆	R ₁₅₇	R ₁₅₈	R ₁₅₉	R ₁₆₀	R ₁₆₁	R ₁₆₂	R ₁₆₃	R ₁₆₄	R ₁₆₅	R ₁₆₆	R ₁₆₇	R ₁₆₈	R ₁₆₉	R ₁₇₀	R ₁₇₁	R ₁₇₂	R ₁₇₃	R ₁₇₄	R ₁₇₅	R ₁₇₆	R ₁₇₇	R ₁₇₈	R ₁₇₉	R ₁₈₀	R ₁₈₁	R ₁₈₂	R ₁₈₃	R ₁₈₄	R ₁₈₅	R ₁₈₆	R ₁₈₇	R ₁₈₈	R ₁₈₉	R ₁₉₀	R ₁₉₁	R ₁₉₂	R ₁₉₃	R ₁₉₄	R ₁₉₅	R ₁₉₆	R ₁₉₇	R ₁₉₈	R ₁₉₉	R ₂₀₀	R ₂₀₁	R ₂₀₂	R ₂₀₃	R ₂₀₄	R ₂₀₅	R ₂₀₆	R ₂₀₇	R ₂₀₈	R ₂₀₉	R ₂₁₀	R ₂₁₁	R ₂₁₂	R ₂₁₃	R ₂₁₄	R ₂₁₅	R ₂₁₆	R ₂₁₇	R ₂₁₈	R ₂₁₉	R ₂₂₀	R ₂₂₁	R ₂₂₂	R ₂₂₃	R ₂₂₄	R ₂₂₅	R ₂₂₆	R ₂₂₇	R ₂₂₈	R ₂₂₉	R ₂₃₀	R ₂₃₁	R ₂₃₂	R ₂₃₃	R ₂₃₄	R ₂₃₅	R ₂₃₆	R ₂₃₇	R ₂₃₈	R ₂₃₉	R ₂₄₀	R ₂₄₁	R ₂₄₂	R ₂₄₃	R ₂₄₄	R ₂₄₅	R ₂₄₆	R ₂₄₇	R ₂₄₈	R ₂₄₉	R ₂₅₀	R ₂₅₁	R ₂₅₂	R ₂₅₃	R ₂₅₄	R ₂₅₅	R ₂₅₆	R ₂₅₇	R ₂₅₈	R ₂₅₉	R ₂₆₀	R ₂₆₁	R ₂₆₂	R ₂₆₃	R ₂₆₄	R ₂₆₅	R ₂₆₆	R ₂₆₇	R ₂₆₈	R ₂₆₉	R ₂₇₀	R ₂₇₁	R ₂₇₂	R ₂₇₃	R ₂₇₄	R ₂₇₅	R ₂₇₆	R ₂₇₇	R ₂₇₈	R ₂₇₉	R ₂₈₀	R ₂₈₁	R ₂₈₂	R ₂₈₃	R ₂₈₄	R ₂₈₅	R ₂₈₆	R ₂₈₇	R ₂₈₈	R ₂₈₉	R ₂₉₀	R ₂₉₁	R ₂₉₂	R ₂₉₃	R ₂₉₄	R ₂₉₅	R ₂₉₆	R ₂₉₇	R ₂₉₈	R ₂₉₉	R ₃₀₀	R ₃₀₁	R ₃₀₂	R ₃₀₃	R ₃₀₄	R ₃₀₅	R ₃₀₆	R ₃₀₇	R ₃₀₈	R ₃₀₉	R ₃₁₀	R ₃₁₁	R ₃₁₂	R ₃₁₃	R ₃₁₄	R ₃₁₅	R ₃₁₆	R ₃₁₇	R ₃₁₈	R ₃₁₉	R ₃₂₀	R ₃₂₁	R ₃₂₂	R ₃₂₃	R ₃₂₄	R ₃₂₅	R ₃₂₆	R ₃₂₇	R ₃₂₈	R ₃₂₉	R ₃₃₀	R ₃₃₁	R ₃₃₂	R ₃₃₃	R ₃₃₄	R ₃₃₅	R ₃₃₆	R ₃₃₇	R ₃₃₈	R ₃₃₉	R ₃₄₀	R ₃₄₁	R ₃₄₂	R ₃₄₃	R ₃₄₄	R ₃₄₅	R ₃₄₆	R ₃₄₇	R ₃₄₈	R ₃₄₉	R ₃₅₀	R ₃₅₁	R ₃₅₂	R ₃₅₃	R ₃₅₄	R ₃₅₅	R ₃₅₆	R ₃₅₇	R ₃₅₈	R ₃₅₉	R ₃₆₀	R ₃₆₁	R ₃₆₂	R ₃₆₃	R ₃₆₄	R ₃₆₅	R ₃₆₆	R ₃₆₇	R ₃₆₈	R ₃₆₉	R ₃₇₀	R ₃₇₁	R ₃₇₂	R ₃₇₃	R ₃₇₄	R ₃₇₅	R ₃₇₆	R ₃₇₇	R ₃₇₈	R ₃₇₉	R ₃₈₀	R ₃₈₁	R ₃₈₂	R ₃₈₃	R ₃₈₄	R ₃₈₅	R ₃₈₆	R ₃₈₇	R ₃₈₈	R ₃₈₉	R ₃₉₀	R ₃₉₁	R ₃₉₂	R ₃₉₃	R ₃₉₄	R ₃₉₅	R ₃₉₆	R ₃₉₇	R ₃₉₈	R ₃₉₉	R ₄₀₀	R ₄₀₁	R ₄₀₂	R ₄₀₃	R ₄₀₄	R ₄₀₅	R ₄₀₆	R ₄₀₇	R ₄₀₈	R ₄₀₉	R ₄₁₀	R ₄₁₁	R ₄₁₂	R ₄₁₃	R ₄₁₄	R ₄₁₅	R ₄₁₆	R ₄₁₇	R ₄₁₈	R ₄₁₉	R ₄₂₀	R ₄₂₁	R ₄₂₂	R ₄₂₃	R ₄₂₄	R ₄₂₅	R ₄₂₆	R ₄₂₇	R ₄₂₈	R ₄₂₉	R ₄₃₀	R ₄₃₁	R ₄₃₂	R ₄₃₃	R ₄₃₄	R ₄₃₅	R ₄₃₆	R ₄₃₇	R ₄₃₈	R ₄₃₉	R ₄₄₀	R ₄₄₁	R ₄₄₂	R ₄₄₃	R ₄₄₄	R ₄₄₅	R ₄₄₆	R ₄₄₇	R ₄₄₈	R ₄₄₉	R ₄₅₀	R ₄₅₁	R ₄₅₂	R ₄₅₃	R ₄₅₄	R ₄₅₅	R ₄₅₆	R ₄₅₇	R ₄₅₈	R ₄₅₉	R ₄₆₀	R ₄₆₁	R ₄₆₂	R ₄₆₃	R ₄₆₄	R ₄₆₅	R ₄₆₆	R ₄₆₇	R ₄₆₈	R ₄₆₉	R ₄₇₀	R ₄₇₁	R ₄₇₂	R ₄₇₃	R ₄₇₄	R ₄₇₅	R ₄₇₆	R ₄₇₇	R ₄₇₈	R ₄₇₉	R ₄₈₀	R ₄₈₁	R ₄₈₂	R ₄₈₃	R ₄₈₄	R ₄₈₅	R ₄₈₆	R ₄₈₇	R ₄₈₈	R ₄₈₉	R ₄₉₀	R ₄₉₁	R ₄₉₂	R ₄₉₃	R ₄₉₄	R ₄₉₅	R ₄₉₆	R ₄₉₇	R ₄₉₈	R ₄₉₉	R ₅₀₀	R ₅₀₁	R ₅₀₂	R ₅₀₃	R ₅₀₄	R ₅₀₅	R ₅₀₆	R ₅₀₇	R ₅₀₈	R ₅₀₉	R ₅₁₀	R ₅₁₁	R ₅₁₂	R ₅₁₃	R ₅₁₄	R ₅₁₅	R ₅₁₆	R ₅₁₇	R ₅₁₈	R ₅₁₉	R ₅₂₀	R ₅₂₁	R ₅₂₂	R ₅₂₃	R ₅₂₄	R ₅₂₅	R ₅₂₆	R ₅₂₇	R ₅₂₈	R ₅₂₉	R ₅₃₀	R ₅₃₁	R ₅₃₂	R ₅₃₃	R ₅₃₄	R ₅₃₅	R ₅₃₆	R ₅₃₇	R ₅₃₈	R ₅₃₉	R ₅₄₀	R ₅₄₁	R ₅₄₂	R ₅₄₃	R ₅₄₄	R ₅₄₅	R ₅₄₆	R ₅₄₇	R ₅₄₈	R ₅₄₉	R ₅₅₀	R ₅₅₁	R ₅₅₂	R ₅₅₃	R ₅₅₄	R ₅₅₅	R ₅₅₆	R ₅₅₇	R ₅₅₈	R ₅₅₉	R ₅₆₀	R ₅₆₁	R ₅₆₂	R ₅₆₃	R ₅₆₄	R ₅₆₅	R ₅₆₆	R ₅₆₇	R ₅₆₈	R ₅₆₉	R ₅₇₀	R ₅₇₁	R ₅₇₂	R ₅₇₃	R ₅₇₄	R ₅₇₅	R ₅₇₆	R ₅₇₇	R ₅₇₈	R ₅₇₉	R ₅₈₀	R ₅₈₁	R ₅₈₂	R ₅₈₃	R ₅₈₄	R ₅₈₅	R ₅₈₆	R ₅₈₇	R ₅₈₈	R ₅₈₉	R ₅₉₀	R ₅₉₁	R ₅₉₂	R ₅₉₃	R ₅₉₄	R ₅₉₅	R ₅₉₆	R ₅₉₇	R ₅₉₈	R ₅₉₉	R ₆₀₀	R ₆₀₁	R ₆₀₂	R ₆₀₃	R ₆₀₄	R ₆₀₅	R ₆₀₆	R ₆₀₇	R ₆₀₈	R ₆₀₉	R ₆₁₀	R ₆₁₁	R ₆₁₂	R ₆₁₃	R ₆₁₄	R ₆₁₅	R ₆₁₆	R ₆₁₇	R ₆₁₈	R ₆₁₉	R ₆₂₀	R ₆₂₁	R ₆₂₂	R ₆₂₃	R ₆₂₄	R ₆₂₅	R ₆₂₆	R ₆₂₇	R ₆₂₈	R ₆₂₉	R ₆₃₀	R ₆₃₁	R ₆₃₂	R ₆₃₃	R ₆₃₄	R ₆₃₅	R ₆₃₆	R ₆₃₇	R ₆₃₈	R ₆₃₉	R ₆₄₀	R ₆₄₁	R ₆₄₂	R ₆₄₃	R ₆₄₄	R ₆₄₅	R ₆₄₆	R ₆₄₇	R ₆₄₈	R ₆₄₉	R ₆₅₀	R ₆₅₁	R ₆₅₂	R ₆₅₃	R ₆₅₄	R ₆₅₅	R ₆₅₆	R ₆₅₇	R ₆₅₈	R ₆₅₉	R ₆₆₀	R ₆₆₁	R ₆₆₂	R ₆₆₃	R ₆₆₄	R ₆₆₅	R ₆₆₆	R ₆₆₇	R ₆₆₈	R ₆₆₉	R ₆₇₀	R ₆₇₁	R ₆₇₂	R ₆₇₃	R ₆₇₄	R ₆₇₅	R ₆₇₆	R ₆₇₇	R ₆₇₈	R ₆₇₉	R ₆₈₀	R ₆₈₁	R ₆₈₂	R ₆₈₃	R ₆₈₄	R ₆₈₅	R ₆₈₆	R ₆₈₇	R ₆₈₈	R ₆₈₉	R ₆₉₀	R ₆₉₁	R ₆₉₂	R ₆₉₃	R ₆₉₄	R ₆₉₅	R ₆₉₆	R ₆₉₇	R ₆₉₈	R ₆₉₉	R ₇₀₀	R ₇₀₁	R ₇₀₂	R ₇₀₃	R ₇₀₄	R ₇₀₅	R ₇₀₆	R ₇₀₇	R ₇₀₈	R ₇₀₉	R ₇₁₀	R ₇₁₁	R ₇₁₂	R ₇₁₃	R ₇₁₄	R ₇₁₅	R ₇₁₆	R ₇₁₇	R ₇₁₈	R ₇₁₉	R ₇₂₀	R ₇₂₁	R ₇₂₂	R ₇₂₃	R ₇₂₄	R ₇₂₅	R ₇₂₆	R ₇₂₇	R ₇₂₈	R ₇₂₉	R ₇₃₀	R ₇₃₁	R ₇₃₂	R ₇₃₃	R ₇₃₄	R ₇₃₅	R ₇₃₆	R ₇₃₇	R ₇₃₈	R ₇₃₉	R ₇₄₀	R ₇₄₁	R ₇₄₂	R ₇₄₃	R ₇₄₄	R ₇₄₅	R ₇₄₆	R ₇₄₇	R ₇₄₈	R ₇₄₉	R ₇₅₀	R ₇₅₁	R ₇₅₂	R ₇₅₃	R ₇₅₄	R ₇₅₅	R ₇₅₆	R ₇₅₇	R ₇₅₈	R ₇₅₉	R ₇₆₀	R ₇₆₁	R ₇₆₂	R ₇₆₃	R ₇₆₄	R ₇₆₅	R ₇₆₆	R ₇₆₇	R ₇₆₈	R ₇₆₉	R ₇₇₀	R ₇₇₁	R ₇₇₂	R ₇₇₃	R ₇₇₄	R ₇₇₅	R ₇₇₆	R ₇₇₇	R ₇₇₈	R ₇₇₉	R ₇₈₀	R ₇₈₁	R ₇₈₂	R ₇₈₃	R ₇₈₄	R ₇₈₅	R ₇₈₆	R ₇₈₇	R ₇₈₈	R ₇₈₉	R ₇₉₀	R ₇₉₁	R ₇₉₂	R ₇₉₃	R ₇₉₄	R ₇₉₅	R ₇₉₆	R ₇₉₇	R ₇₉₈	R ₇₉₉	R ₈₀₀	R ₈₀₁	R ₈₀₂	R ₈₀₃	R ₈₀₄	R ₈₀₅	R ₈₀₆	R ₈₀₇	R ₈₀₈	R ₈₀₉	R ₈₁₀	R ₈₁₁	R ₈₁₂	R ₈₁₃	R ₈₁₄	R ₈₁₅	R ₈₁₆	R ₈₁₇	R ₈₁₈	R ₈₁₉	R ₈₂₀	R ₈₂₁	R ₈₂₂	R ₈₂₃	R ₈₂₄	R ₈₂₅	R ₈₂₆	R ₈₂₇	R ₈₂₈	R ₈₂₉	R ₈₃₀	R ₈₃₁	R ₈₃₂	R ₈₃₃	R ₈₃₄	R ₈₃₅	R ₈₃₆	R ₈₃₇	R ₈₃₈	R ₈₃₉	R ₈₄₀	R ₈₄₁	R ₈₄₂	R ₈₄₃	R ₈₄₄	R ₈₄₅	R ₈₄₆	R ₈₄₇	R ₈₄₈	R ₈₄₉	R ₈₅₀	R ₈₅₁	R ₈₅₂	R ₈₅₃	R ₈₅₄	R ₈₅₅	R ₈₅₆	R ₈₅₇	R ₈₅₈	R ₈₅₉	R ₈₆₀	R ₈₆₁	R ₈₆₂	R ₈₆₃	R ₈₆₄	R ₈₆₅	R ₈₆₆	R ₈₆₇	R ₈₆₈	R ₈₆₉	R ₈₇₀	R ₈₇₁	R ₈₇₂	R ₈₇₃	R ₈₇₄	R ₈₇₅	R ₈₇₆	R ₈₇₇	R ₈₇₈	R ₈₇₉	R ₈₈₀	R ₈₈₁	R ₈₈₂	R ₈₈₃	R ₈₈₄	R ₈₈₅	R ₈₈₆	R ₈₈₇	R ₈₈₈	R ₈₈₉	R ₈₉₀	R ₈₉₁	R ₈₉₂	R ₈₉₃	R ₈₉₄	R ₈₉₅	R ₈₉₆	R ₈₉₇	R ₈₉₈	R ₈₉₉	R ₉₀₀	R ₉₀₁	R ₉₀₂	R ₉₀₃	R ₉₀₄	R ₉₀₅	R ₉₀₆	R ₉₀₇	R ₉₀₈	R ₉₀₉	R ₉₁₀	R ₉₁₁	R ₉₁₂	R ₉₁₃	R ₉₁₄	R ₉₁₅	R ₉₁₆	R ₉₁₇	R ₉₁₈	R ₉₁₉	R ₉₂₀	R ₉₂₁	R ₉₂₂	R ₉₂₃	R ₉₂₄	R ₉₂₅	R ₉₂₆	R ₉₂₇	R ₉₂₈	R ₉₂₉	R ₉₃₀	R ₉₃₁	R ₉₃₂	R ₉₃₃	R ₉₃₄	R ₉₃₅	R ₉₃₆	R ₉₃₇	R ₉₃₈	R ₉₃₉	R ₉₄₀	R ₉₄₁	R ₉₄₂	R ₉₄₃	R ₉₄₄	R ₉₄₅	R ₉₄₆	R ₉₄₇	R ₉₄₈	R ₉₄₉	R ₉
-------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	----------------

ウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、得られた粗結晶を酢酸エチル-*n*-ヘキサンから再結晶して、標記化合物16.4gを得る。融点144℃

[0122] 実施例10 4, 5, 6-トリメトキシ-2, 2-ジメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-オンの製造

[0123] (法) 4, 5, 6-トリメトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-オン10gのトルエン50ml溶液に、氷冷却下にて、トリメトキシカルウム4.3gを加え、次いでヨウ化メチル9.9gを加え、1.5時間攪拌する。水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル(3:1)で溶出・精製して、標記化合物7.1gを得る。融点70~73℃(酢酸エチル-*n*-ヘキサンから再結晶)

[0124] (法) (1) 市販の3, 4, 5-トリメトキシフェノール30gのジメチルホルムアミド200ml溶液に、室温攪拌下で無水硫酸カリウム4.5gを加え、次いで2-プロモ-2-メチルプロピオン酸エチル4.8gを加え、水500mlを加え、有機層を抽出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル(4:1)で溶出・精製して、 α , α -ジメチル-3, 4, 5-トリメトキシフェノキシ酢酸エチル3.5gを油状物として得る。

[0125] (2) 上記エステル3.5gのメタノール300ml溶液に、室温攪拌下10%塩化ナトリウム水溶液500mlを加え、室温でさらに10分間攪拌した後、氷冷下10%塩化水溶液を加え、弱酸性にし、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、粗結品の α , α -ジメチル-3, 4, 5-トリメトキシフェノキシ酢酸を得る。さらに精製することなく次の反応に使用した。

[0126] (3) 上記カルボン酸2.3gの塩化メチレン250ml溶液に、室温攪拌下無水トリフルオロ酢酸19.7gを加え、次いで、トリフルオロエタノール-エチルエーテル13.3gを徐々に滴下した後、室温でさらに10分間攪拌する。反応混合物に氷水500mlを加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル(3:1)で溶出・精製して、標記化合物7.5gを得る。融点70~73℃(酢酸エチル-*n*-ヘキサンから再結晶)

硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、標記化合物8.5gを淡黄色の油状物として得る。さらに精製することなく次の反応に使用する。

[0137] 実施例14 4-ヒドロキシ-5, 6-ジメトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-オン-2-スビシクロプロパンの製造

[0138] (法) 4-ベンジルオキシ-5, 6-ジメトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-オン-2-スビシクロプロパンを、実施例12と同様に脱ベンジルして、標記化合物を製造することができる。

[0139] 同様にして、4-ヒドロキシ-6-メトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-オン-2-スビシクロプロパンを製造することができる。

[0140] (法) (1) 市販の3, 4, 5-トリメトキシフェノールと公知の1-プロモ-1-エトキシカルボニルシクロプロパン (シンセシス (Synthesis, p95(1983))) を用いて、実施例10(法)と同様にして、4, 5, 6-トリメトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-オン-2-スビシクロプロパンを製造することができる。

(2) 上記化合物を実施例13と同様に脱メチル化して、標記化合物を製造することができる。

[0141] 実施例15 5-ヒドロキシ-6, 7-ジメトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-オンの製造

[0142] (1) 文献 (J. Chem. Soc., 662(1941)) 公知の2, 5-ジヒドロキシ-3, 4-ジメトキシアセトフェン10.2gのピリジン (233g) 溶液に、室温攪拌下無水酢酸20.0gを加え、3時間攪拌する。氷冷下反応溶液に氷水を加え、30分間攪拌する。更に水500mlを加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル(3:1)で溶出・精製して、2, 5-ジアセトキシ-3, 4-ジメトキシアセトフェン14.0gを無色の油状物として得る。さらに精製することなく次の反応に使用する。

[0143] (2) 上記化合物14.0gのクロロホルム(450ml) - エーテル (1.6L) 混合溶液に、室温攪拌下無水酢酸8.3gを徐々に滴下する。滴下した後さらに30分間攪拌する。反応溶液に酢酸ナトリウムの飽和水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、2, 5-ジアセトキシ-3, 4-ジメトキシ- α -プロモアセトフェノンを油状物として得る。さらに精製することなく次の反応に使用する。

[0144] (3) 上記化合物のメタノール600ml溶液に4.8%臭化水素酸320mlを加え、1時間加熱還

流する。冷後反応溶液を氷水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、残留物の2, 5-ジヒドロキシ-3, 4-ジメトキシ- α -プロモアセトフェノンを得る。精製することなく次の反応に使用する。

[0145] (4) 上記化合物のメタノール500ml溶液に、酢酸ナトリウム7.8gを加え、30分間加熱還流する。冷後溶液を減圧留去し、水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、*n*-ヘキサン-酢酸エチル(2:1)で溶出・精製して、標記化合物4.4gを得る。融点123~125℃(*n*-ヘキサン-酢酸エチルから再結晶)

[0146] 実施例16 5-ヒドロキシ-4, 6-ジメトキシ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-オン[0147] (1) 2, 5-ジヒドロキシ-4, 6-ジメトキシアセトフェン17.5gのピリジン (521g) 溶液に、室温攪拌下無水酢酸42.1gを加え、2時間攪拌する。氷冷下反応溶液に氷水を加え、30分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、得られた粗結品を酢酸エチル-*n*-ヘキサンから再結晶して、2, 5-ジアセトキシ-4, 6-ジメトキシアセトフェン18.5gを得る。融点101~103℃

[0148] (2) 上記化合物18.3gのクロロホルム(2.1L) - エーテル (580ml) 混合溶液に、室温攪拌下無水酢酸10.9gを徐々に滴下する。滴下した後さらに30分間攪拌した後、酢酸ナトリウムの飽和水溶液1Lを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を酢酸ナトリウム飽和水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、2, 5-ジアセトキシ-4, 6-ジメトキシ- α -プロモアセトフェノンを油状物として得る。さらに精製することなく次の反応に使用する。

[0149] (3) 上記化合物のメタノール1L溶液に4.8%臭化水素酸42.1mlを加え、70分間加熱還流する。冷後反応溶液を氷水中に注ぎ、析出結晶を析出する。得られた粗結品を酢酸エチル-*n*-ヘキサンから再結晶して、2, 5-ジヒドロキシ-4, 6-ジメトキシ- α -プロモアセトフェン130gを得る。融点148~151℃

[0150] (4) 上記化合物130gのメタノール3L溶液に、酢酸ナトリウム7.3gを加え、30分間加熱還流する。冷後水を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウム上で乾燥する。溶媒を減圧留去し、得られた粗結品を酢酸エチル-*n*-ヘキサンから再結晶して、標記化合物

